

## PATENT COOPERATION TREATY

Rec'd PCT/PTO 18 MAR 2005

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HIRAKI, Yusuke  
Toranomon No.5 Mori Building Third  
Floor, 17-1, Toranomon 1-chome  
Minato-ku, Tokyo 105-0001  
Japan

HIRAKI

JAN. - 5. 2004

RECEIVED

With the PCT

Date of mailing (day/month/year) 16 December 2003 (16.12.03)	IMPORTANT NOTIFICATION	
Applicant's or agent's file reference PH-1897-PCT		
International application No. PCT/JP03/12002	International filing date (day/month/year) 19 September 2003 (19.09.03)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 September 2002 (20.09.02)	
Applicant NATIONAL AGRICULTURAL RESEARCH ORGANIZATION et al		

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Sept 2002 (20.09.02)	2002/275368	JP	06 Nove 2003 (06.11.03)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.90.90

Authorized officer

Patrick BLANCO (Fax 338 9090)

Telephone No. (41-22) 338 8702

DOCKET NO.: 268281US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Keiichi TANAKA, et al.  
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION  
FILED: HERewith  
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/12002  
INTERNATIONAL FILING DATE: September 19, 2003  
FOR: HISTAMINE RELEASE INHIBITOR

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

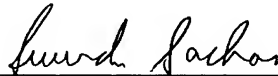
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
Japan	2002-275368	20 September 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/12002. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

10/528428 (#2)  
Rec'd PTO 18 MAR 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/12002

19.09.03

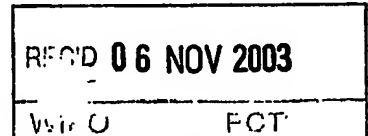
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 9月20日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-275368

[ST. 10/C]: [JP 2002-275368]



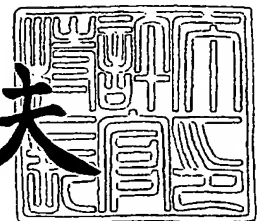
出 願 人  
Applicant(s): 独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構  
株式会社江東微生物研究所  
佐藤 宏一

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月23日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P02-0501

【提出日】 平成14年 9月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/732

【発明の名称】 ヒスタミン遊離抑制剤

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市乙戸町 1043-11

【氏名】 田中 敬一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東 2-5-8 東アパルトマン 201

【氏名】 天野 貴之

【発明者】

【住所又は居所】 香川県善通寺市善通寺町 2069-3-401

【氏名】 村松 昇

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市並木 2-11-214-803

【氏名】 立木 美保

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市中高津 1-9-43

【氏名】 朝倉 利員

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市白鳥町 1057-13

【氏名】 伊藤 巖

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 3-24-2 4-303

【氏名】 石川 悦夫

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市手代木 1 9 3 6 - 9

【氏名】 佐藤 宏一

## 【特許出願人】

【識別番号】 501203344

【氏名又は名称】 独立行政法人 農業技術研究機構

## 【特許出願人】

【識別番号】 502135967

【氏名又は名称】 株式会社 江東微生物研究所

## 【特許出願人】

【住所又は居所】 茨城県つくば市手代木 1 9 3 6 - 9

【氏名又は名称】 佐藤 宏一

## 【代理人】

【識別番号】 100091096

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100118773

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 藤田 節

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100112346

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 内藤 由美

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 2,100円

【その他】 国等以外のすべての者の持分の割合 1 0 / 1 0 0

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0110464

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒスタミン遊離抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ペクチン若しくはその塩、又はペクチンの加水分解物を有効成分として含んでなるヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項 2】 ペクチンが、50%以上90%以下のエステル化度を有する高メトキシルペクチンである、請求項 1 記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項 3】 ペクチンが、3%以上50%未満のエステル化度を有する低メトキシルペクチンである、請求項 1 に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項 4】 ペクチンの加水分解物が、2～100 重合度のオリゴガラクトツロン酸及び／又はポリガラクトツロン酸である、請求項 1 に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項 5】 ペクチンの加水分解物が、ガラクトツロン酸、ラムノース、アラビノース、キシロース、フコース及びガラクトースからなる群から選択される 1 種又は 2 種以上を含んでなるオリゴ糖である、請求項 1 に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項 6】 アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍を予防及び／又は治療するための、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項 7】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の抑制剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 8】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の抑制剤を含んでなる化粧料。

【請求項 9】 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の抑制剤を含んでなる飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、

消化管潰瘍などの疾患を予防及び／又は治療し得る、ヒスタミン遊離抑制剤、並びに該抑制剤を含んでなる医薬組成物、化粧品及び飲食品に関する。

#### 【0 0 0 2】

##### 【従来の技術】

ヒスタミンは、炎症及び即時型アレルギー疾患において重要な役割を果たしている。免疫的な刺激によって肥満細胞及び好塩基球の脱顆粒が引き起こされ、その際に、ヒスタミン、ロイコトリエン、セロトニン等の生体内化学伝達物質が血液中に放出される。

#### 【0 0 0 3】

前記生体内化学伝達物質において、特にヒスタミンについては最も研究がなされている。血液中に遊離されたヒスタミンは各器官のヒスタミン受容体と結合し、血管透過性亢進、平滑筋萎縮、粘液分泌亢進等の症状を引き起こす原因となる。その結果、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍などの疾患が引き起こされることが知られている（例えば、非特許文献 1 参照）。

#### 【0 0 0 4】

また、気管支ぜん息患者において気管支肺胞洗浄を行った場合、洗浄液中のヒスタミン濃度が健常人に比べ有意に高いことが報告されている（例えば、非特許文献 2 参照）。

従って、アレルギー及び炎症を抑制するには、ヒスタミン等の生体内化学伝達物質が血液中へ遊離するのを抑制することが必要である。

#### 【0 0 0 5】

現在、ヒスタミンを原因とするアレルギー疾患の治療には、次の 2 つの方法が用いられている。第 1 の方法は、ヒスタミン受容体をブロックすることを目的として、抗ヒスタミン剤と呼ばれる化学合成製品を使用する方法である。第 2 の方法は、肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑える、肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を使用する方法である。

#### 【0 0 0 6】

しかしながら、前者の抗ヒスタミン剤を服用した場合、眠気、めまい、倦怠感



が起こったり、あるいは不整脈などの副作用が生じる問題点があり、服用により一時的に治療することはできるが、予防を目的として継続的に服用するには危険である。また、後者の方法は、肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を用いた細胞レベルでの試験は行われているが、実際に服用または塗布した場合に、血液中を移行して肥満細胞に直接作用するかが明確でないという点に問題がある。

#### 【0 0 0 7】

従って、アレルギー疾患の予防及び／又は治療には、安全であり、服用または塗布した場合に確実な効果が確認されているヒスタミン遊離抑制剤が望まれている。

#### 【0 0 0 8】

一方、オランダ・ズッフェン地域の住民に対する研究において、ぜん息、気管支炎、肺気腫等の慢性非特異的肺疾患と食生活について 2 5 年間(1960-1985年)にわたって調査が行われた(非特許文献 3 参照)。その結果、野菜や魚類の摂取と前記慢性非特異的肺疾患の発症との間には有意な差は認められなかった。しかしながら、果物の摂取によりこれらの病気の発症は抑制され、果物の摂取と前記慢性非特異的肺疾患との間には負の相関があることが確認された(相対危険度 0.73 : 95%信頼区間 0.53-0.99)。特に、リンゴやナシを 1 日 7 0 g 以上摂取している人と 1 4 g 以下の摂取の人とを比較した場合の相対危険度は、0.63 (95%信頼区間 0.45-0.88) であることから、リンゴやナシの摂取によりぜん息等慢性非特異的肺疾患のリスクを 3 7 % 減ずることが出来る。このことから、日常的に果物を多く摂取することにより(特にリンゴとナシ)、気管支ぜん息等慢性非特異的肺疾患を予防できることが明らかとなった。しかしながら、この報告には、リンゴやナシの果物に含まれるいずれの成分が気管支ぜん息等の慢性非特異的肺疾患の予防に有効であるかについては開示されていない。

#### 【0 0 0 9】

また、Yamadaらは、ラットを用いた動物実験において、グアーガム (guar gum)、グルコマンナン、高メトキシシルペクチン等の水溶性食物繊維の摂取による血清脂質濃度と I g A 産生について不溶性セルロースと比較検討し、血清中の I g A 濃度が水溶性食物繊維の摂取によって増加すると報告している(非特許文献 4

参照)。しかしながら、この報告においては、ペクチンとアレルギー反応に関与する I g E 抗体産生との関係については記載されておらず、また、ペクチンがヒスタミン産生に影響を及ぼすことについても全く開示されていない。

【非特許文献 1】

White, M. V. et al., "Journal of Allergy and Clinical Immunology", 1990, 86: p.599-605

【非特許文献 2】

Casale, T.B. et al., "Journal of Clinical Investigation", 1987, 79: p.1197-1203

【非特許文献 3】

Miedema, I. et al., "American Journal of Epidemiology", 1993, 138: p.37-45

【非特許文献 4】

Yamada, K. et al., "Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry", 1999, 63: p.2163-2167

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明は、日常的に服用しても安全であり、かつ、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍などの疾患を予防及び／又は治療し得る、ヒスタミン遊離抑制剤、並びに該抑制剤を含んでなる医薬組成物、化粧料及び飲食品を提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、すでに食品素材として広く用いられているペクチンに血液中のヒスタミン濃度を低下させる作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

すなわち、本発明は、以下の(1)～(9)を提供する。

(1) ペクチン若しくはその塩、又はペクチンの加水分解物を有効成分として

含んでなるヒスタミン遊離抑制剤。

(2) ペクチンが、50%以上90%以下のエステル化度を有する高メトキシルペクチンである、(1)に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

(3) ペクチンが、3%以上50%未満のエステル化度を有する低メトキシルペクチンである、(1)に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

(4) ペクチンの加水分解物が、2～100重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸である、(1)に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

(5) ペクチンの加水分解物が、ガラクトロン酸、ラムノース、アラビノース、キシロース、フコース及びガラクトースからなる群から選択される1種又は2種以上を含んでなるオリゴ糖である、(1)に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

(6) アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍を予防及び／又は治療するための、(1)～(5)のいずれかに記載のヒスタミン遊離抑制剤。

(7) (1)～(6)のいずれかに記載の抑制剤を含んでなる医薬組成物。

(8) (1)～(6)のいずれかに記載の抑制剤を含んでなる化粧料。

(9) (1)～(6)のいずれかに記載の抑制剤を含んでなる飲食品。

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

### 【0013】

#### 【発明の実施の形態】

本発明のヒスタミン遊離抑制作用を有するペクチンはペクチン質とも称し、植物細胞壁の構成成分であり、自然界に広く存在する酸性多糖である。ペクチン（質）の化学的構造は、D-ガラクトロン酸が $\alpha$ -1,4結合で結合しているポリガラクトロン酸（ポリガラクトロナン）の一部に、 $\alpha$ -1,2結合したL-ラムノースが混在する主鎖（ラムノガラクトロナン）に、アラビノース、キシロース、フコース、ラムノース及びガラクトース等の中性糖からなる側鎖が櫛状構造に結合している。側鎖はペクチン（質）の約10%前後を占め、その多くは、ラムノースの4位に結合しているが、ガラクトロン酸の一部にも結合していることもある。なお、ペクチンの構造の一例として、図1にリンゴペクチンの構造を示す。

### 【0014】

本発明のペクチン（質）には、プロトペクチン、ペクチニン酸、ペクチン酸、ポリガラクトuron酸が含まれる。「プロトペクチン」とは、植物組織中でセルロース、ヘミセルロース、リグニン、タンパク質等とペクチンとが結合した、水に不溶な物質であり、成熟（酵素）により可溶化し、ペクチニン酸になるものである。「ペクチニン酸」は狭義のペクチンとして知られており、D-ガラクトuron酸が $\alpha$ -1,4結合によって重合している鎖状分子のポリガラクトuron酸（ポリガラクトuronナンとも称する）で、その一部のカルボキシル基が部分的にメチルエステル化してメトキシル基になっている。従って、ペクチニン酸は、メトキシル基含有量の比較的少ない水溶性の物質である。また、「ペクチン酸」とは、D-ガラクトuron酸が $\alpha$ -1,4結合によって重合しているポリガラクトuron酸であり、すなわち、これは、メトキシル基を全く（又はほとんど）含まないペクチニン酸である。

#### 【0015】

ペクチンは、ガラクトuron酸のカルボキシル基のメチルエステル化の割合によって、エステル化度が50%以上100%以下である高メトキシルペクチン（HMペクチンとも称する）とエステル化度が0%以上50%未満である低メトキシルペクチン（LMペクチンとも称する）とに分類されるが、本発明の抑制剤に用いられるペクチンはエステル化度に限定されるものではなく、高メトキシルペクチン、低メトキシルペクチンのいずれのペクチンをも使用することができる。

#### 【0016】

そのうち、好ましくは、エステル化度が3～90%のペクチンである。さらに好ましくは、エステル化度が50%～90%の高メトキシルペクチンであり、特に好ましくは、エステル化度が65%～85%の高メトキシルペクチンである。

#### 【0017】

また、分子量も特に制限されるものではないが、医薬組成物、化粧品、飲食品へ添加する際、溶解性を高める観点から低分子量のものが好ましい。例えば、本発明のペクチンの由来は特に限定されず、天然由来のものであっても合成のものであってもよいが、特にペクチンを多く含有し、通常、ペクチン製造の原料として用いられている柑橘類の果皮やリンゴの搾り粕、トウモロコシふすま、小麦ふすま、甜菜ファイバー、大豆ファイバー、脱脂米ぬか由来のものが好ましい。

## 【0018】

ペクチンの製法も特に限定されないが、通常、工業的製造で用いられているペクチンの製法を実施することができる。例えば、高温酸性液中でリンゴの絞りかす又はカンキツ類の皮に含まれているプロトペクチンを加水分解した後、圧縮、濾過する。得られた濾液を濃縮し、アルコールでペクチンを沈殿させ、洗浄後、乾燥、粉碎して粉末として取り出すことができる。得られたペクチンを酸または酵素、アンモニアで処理し、脱メチル化するとエステル化度の低い低メトキシルペクチンとなる（「新版食品工業総合事典」（食品工業学会編、光琳））。また、ラボスケールのペクチンの抽出法については、小沢純一郎、(1970) ペクチン質、蛋白質・核酸・酵素、15: 888-894を参照することができる。

## 【0019】

また、すでに、ゲル化剤、安定剤、増粘剤等として市販されている食品添加物のペクチンを直接利用することもできる。例えば、高メトキシルペクチンとしては、例えば、UNIPECTINE type HM 1、UNIPECTINE type PG 109C、UNIPECTINE type SS 150、UNIPECTINE type AYD 30（以上、SKW BIOSYSTEMS社製）、GENU pectin type YM-150-LJ、GENU pectin type D Slow Set、GENU pectin type BETA（以上、CPケルコ社製）等が挙げられる。また、低メトキシルペクチンとしては、例えば、UNIPECTINE type OF 805、UNIPECTINE type AMP 285、UNIPECTINE type OB 700、UNIPECTINE type AYD30（以上、SKW BIOSYSTEMS社製）、GENU pectin type LM-12-1CG（以上、CPケルコ社製）等を挙げることができる。

## 【0020】

さらに、上記のようにして得られるペクチンは、カルボキシル基が種々のアルカリ、例えば、ナトリウム、カルシウム、カリウム等との塩を形成しているものであってもよい。

## 【0021】

本発明においては、ペクチンの加水分解物もヒスタミン遊離抑制剤の有効成分として使用可能である。ペクチンの加水分解物は、例えば、1%ペクチナーゼあるいは細胞壁分解酵素等の酵素によるペクチンの加水分解、又は酸あるいはアルカリを作用させることによるペクチンの加水分解によって得ることができる。1

%ペクチナーゼとしては、例えば、ポリガラクトナーゼが挙げられ、37℃、4時間、pH 4.5で作用させることができる。また、細胞壁分解酵素としては、マセロザイム、ペクトリアーゼ等が挙げられ、37℃、4時間、pH 5.5で作用させることができる。酸としては、例えば、1～2 Nの塩酸又は硫酸等を使用することができ、100℃で3時間作用させることができる。また、アルカリとしては、例えば、0.05 Nの水酸化ナトリウムを用いることができ、0℃、24時間作用させることができる。

#### 【0022】

上記のような酵素又は酸若しくはアルカリによる加水分解によって、本発明のペプチンの加水分解物を得ることができる。該加水分解物には、各種重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸が含まれる。さらに、これらをゲル濾過、限外濾過等で精製することによって、所望の重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸を得ることができる。このうち、2～100重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸が好ましく、特に、2～10のオリゴガラクトロン酸が好ましい。なお、これらのオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸には、酵素又は酸若しくはアルカリによる加水分解の部位及び強さによって、アラビノース、キシロース、フコース、ラムノース及びガラクトース等の中性糖からなる側鎖部分及びその一部が結合された状態のものであってもよい。

#### 【0023】

さらに、酵素又は酸若しくはアルカリによる加水分解を十分に行うことによって、ガラクトロン酸、ラムノース、アラビノース、キシロース、フコース及びガラクトースからなる群から選択される1種又は2種以上を含んでなるオリゴ糖を得ることができる。これらのオリゴ糖も本発明の加水分解物に含まれる。このうち、特に、アラビノースのオリゴ糖が特に好ましい。

#### 【0024】

なお、これらのオリゴ糖、並びに、上記のオリゴガラクトロン酸、ポリガラクトロン酸は市販品を利用することもできる。例えば、アラビノースのオリゴ糖は、メガザイム社（アイルランド）から市販されている。

## 【0025】

ペクチンが血液中のヒスタミン濃度を低下させる作用を有するか否かについての確認は、例えば、被験者にペクチンを3週間摂取させ、摂取開始前、摂取終了時、摂取終了時から2週間後に採血し、血液中のヒスタミン濃度を測定して判定した。その結果、ペクチンの摂取により、血液中のヒスタミン濃度が著しく低下することが確認された。

## 【0026】

以上のように、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物は血液中のヒスタミン濃度を低下させる特徴を有する。従って、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物を有効成分として含有する抑制剤は、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍などの疾患の予防及び／又は治療に使用する場合にはそのまま投与することができる。

## 【0027】

さらに、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物と、公知の方法により薬学的に許容される種々の担体及びその他の成分とを混合し、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍などの疾患を予防及び／又は治療するための医薬組成物とすることができる。

## 【0028】

ヒスタミン遊離抑制医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口剤や注射剤、軟膏クリーム、ローション、ゲル等の外用剤等の非経口剤などの形態が挙げられ、常法により製剤化することができる。投与形態としては、経口、非経口（静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下など）、あるいは直腸、鼻腔、目等を介してヒトを含む動物に投与することができる。

その他の成分として、同時投与上、問題がない限り、公知の他の抗炎症剤、アレルギー抑制剤とを組み合わせ使用することも可能である。

## 【0029】

本発明の医薬組成物に用いられる薬学的に許容される担体としては、製剤素材として通常使用される、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、界面活性

剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤等を適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、矯味剤、香料、被覆剤等の添加物を用いることもできる。

#### 【0030】

具体的には、固形担体としては、例えば、デンプン、乳糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなどを用いることができる。また、液体担体としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、プロピレングリコール等、ゴマ油、トウモロコシ油などを用いることができる。これらの担体は、剤形または投与形態に応じて適宜選択すればよい。

#### 【0031】

本発明のペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物の投与量は、ヒスタミンの遊離を抑制し得る量であればいかなる量であってもよく、投与は単回または複数回に分けて、1日あたり1回～数回投与することができるが、使用（治療及び／又は予防）目的、被験者の年齢、体重、投与方法などにより適宜決定するのが好ましい。

#### 【0032】

また、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物は、化粧料に成分として添加することによって、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍などの疾患を予防及び／又は治療するための化粧品を得ることができる。本発明において、化粧料には、例えば、化粧水、乳液、クリーム等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの化粧品には、必要に応じ、油分、保湿剤、紫外線吸収剤、酸化防止剤、保存剤等、通常の化粧品原料として使用されているものを適宜配合することができる。また、通常、化粧料に用いられている他の抗炎症原料、例えば、グリチルリチン酸、塩酸ジフェンヒドラミン等を必要に応じて添加することもできる。

#### 【0033】

さらに、本発明の抑制剤は、飲食品に原料として添加することによって、ヒス



タミン遊離抑制活性を有する飲食品を提供することができる。飲食品の例としては、清涼飲料、炭酸飲料、乳酸飲料、ジュース、栄養ドリンク等の飲料；ジャム、ゼリー、クリーム、アイスクリーム、飴等の菓子・氷菓類、ビスケット、プリン、クランチチョコレート、コーンフレーク；ヨーグルト等の乳製品；マヨネーズ、ドレッシング等の調味料等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。飲食品に対する本発明のヒスタミン遊離抑制剤の配合割合は、特に限定されないが、添加する飲食品の物性等に応じて適宜設定することができる。

#### 【0034】

上記の医薬組成物、化粧料及び食品の投与又は摂取量は、ペクチンが、FAO/WHOにおいて、1日当たりの許容摂取量を定める必要がない食品添加物に分類されていることから、その使用形態及び目的、被験者の状態等に応じて、適宜設定することができるが、例えば、経口投与又は摂取の場合、1日当たり、6～36g、好ましくは8～20gの投与（摂取）量とすることができる。

#### 【0035】

##### 【実施例】

以下に実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

##### 【実施例1】 ペクチン摂取による血中ヒスタミン濃度の変化の確認

被験者にペクチンを3週間摂取させ、摂取開始前、摂取終了時、摂取終了時から2週間後に採血し、血液中のヒスタミン濃度を測定して判定した。

#### 【0036】

ペクチンは、特開2000-014336号公報に記載されている増粘多糖類素材の製法に基づいて、摂取に好適な顆粒ペクチンを調製した。すなわち、リンゴ由来の高メトキシルペクチン粉体製品アップルペクチンHM-1（ペクチン含量90.5%、エステル化度72～76）（SKW BIOSYSTEMS社製：フランス）と無水結晶ブドウ糖を1：1に配合した混合粉末をそのまま無水条件下で加熱処理してペクチン顆粒を得て本試験に用いた。

#### 【0037】

被験者（成人14名：平均47才、25～68才、男性11名、女性3名）に、3週間の

期間、1日にペクチン顆粒 22.2 g (9.99gペクチン当量)を目安に摂取させた。摂取開始前、摂取終了時および摂取終了から2週間後に採血を行い、血漿中のヒスタミン濃度を測定した。なお、試験は摂取開始前2週間を含めた連続した7週間の期間で行い、試験期間中は食事制限としてペクチンの摂取を制限する目的で果物の摂取を制限した。また、薬品の服用の有無についても調べた。

ペクチン摂取の期間と採血の試験設計を図2に示す。

#### 【0038】

血漿中のヒスタミン濃度の定量法は下記の通り行った。EDTA 2 K採血管を用いて血液を2 ml 採血し、20分以内に遠心分離(4℃、1500rpm、15分間)を行い、血漿の0.5 mlを分注後、直ちに凍結しヒスタミンの定量に用いた。ヒスタミンの定量は、ヒスタミンELISAキット(イムノテック社)により行った。各期間でのヒスタミン濃度の平均値を表1に示す。ペクチン果粒3週間摂取後と摂取開始前あるいは摂取終了2週間後との有意差はt検定により求めた。

#### 【0039】

【表1】

	ヒスタミン濃度(ng/ml)	t 検定
摂取前 (ペクチン非摂取)	0.70	P<0.05
ペクチン摂取	0.53	
摂取後 (ペクチン非摂取)	0.67	P<0.01

#### 【0040】

表1の結果から明らかなように、ペクチン顆粒の摂取開始前と比較して、摂取後の血漿中のヒスタミン濃度は、平均値で0.70 ng/mlから0.53 ng/mlに有意に低下した(P<0.05)。また、摂取終了2週間後では、摂取前に近い値である0.67 ng/mlまで有意に増加した(P<0.01)。

#### 【0041】

また、各被験者毎の血中ヒスタミン濃度の変動を図3に示した。被験者14名中11名において、ペクチン顆粒の摂取によりヒスタミン濃度が低下した。

以上の結果から、ペクチンの摂取により血液中のヒスタミン濃度が低下することが明らかになった。

#### 【0042】

##### [実施例2] 医薬組成物の調製

下記組成により、錠剤を直接圧縮成形で製造した。

高メトキシルペクチン粉体	100mg
結晶セルロース	400mg
乳糖	90mg
ヒドロキシプロピルセルロースーL	4mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
全量	500mg

#### 【0043】

##### [実施例3] クリームの調製

以下の配合により、クリーム（化粧品）を常法に従って製造した。

(配合)

高メトキシルペクチン粉体	0.5%
ステアリン酸	8.0%
ステアリルアルコール	4.0%
ステアリン酸ブチル	6.0%
プロピレングリコール	5.0%
モノステアリン酸グリセリン	2.0%
水酸化カリウム	0.4%
防腐剤	適量
酸化防止剤	適量
香料	適量

上記の組成に精製水を加えて100%とした。

#### 【0044】

##### [実施例4] 飲食品の調製

以下の組成の飴を製造した。

高メトキシルペクチン粉体	0.5%
砂糖	47.5%
水飴	49.0%
香料	1.0%
水	2.0%

**【0045】****【発明の効果】**

本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、血液中のヒスタミン濃度を低下させる効果があり、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍などの治療及び／又は予防に有用であり、且つ安全性が高く長期連続使用が可能である。

**【図面の簡単な説明】**

【図1】 リンゴペクチンの構造を示す図である。

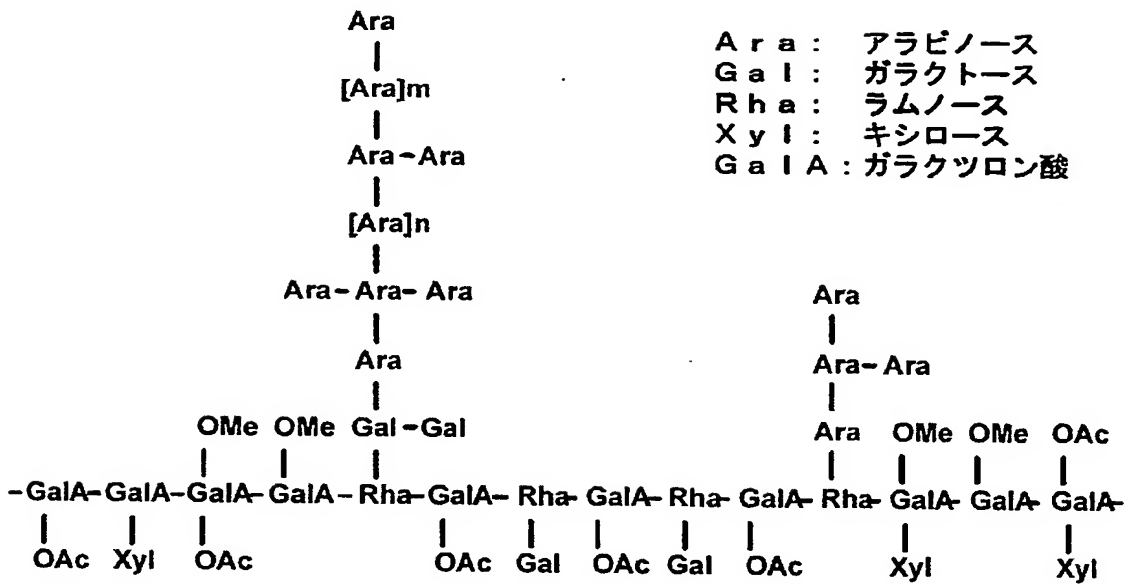
【図2】 ペクチン摂取期間と採血時期を示す図である。

【図3】 試験期間中の被験者毎の血液中ヒスタミン濃度の変動を示す図である。

【書類名】

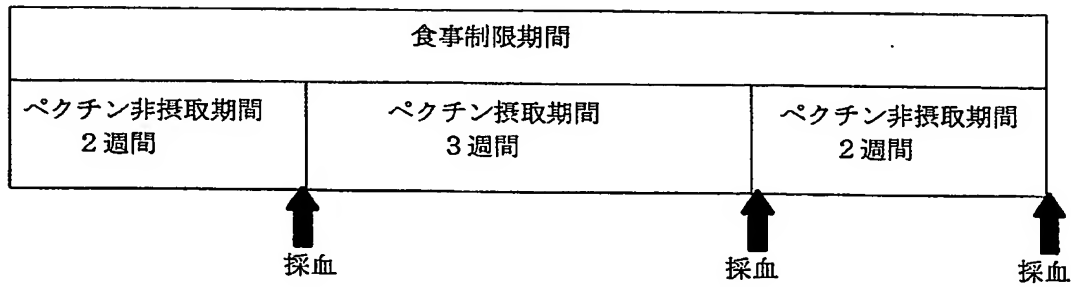
図面

【図 1】

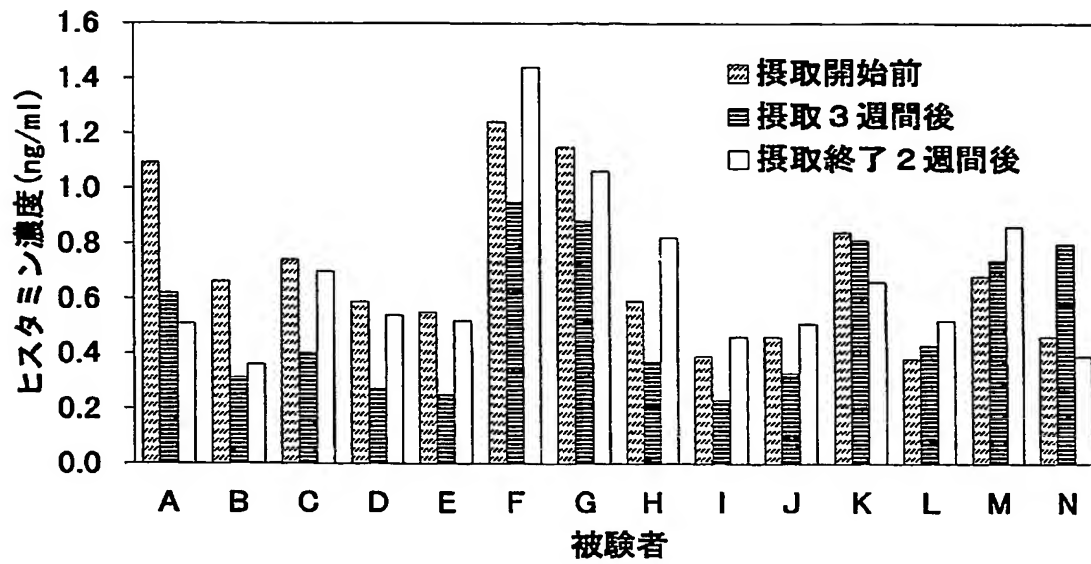


### リンゴペクチンの構造

【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ヒスタミン遊離抑制剤の提供。

【解決手段】 ペクチン若しくはその塩、又はペクチンの加水分解物を有効成分とするヒスタミン遊離抑制剤。また、該抑制剤を含んでなる医薬組成物、化粧品及び飲食品。

【選択図】 図3

特願 2002-275368

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[501203344]

1. 変更年月日

2001年 5月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

茨城県つくば市観音台3-1-1

氏 名

独立行政法人 農業技術研究機構

2. 変更年月日

2003年10月 1日

[変更理由]

名称変更

住 所

茨城県つくば市観音台3-1-1

氏 名

独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構



特願 2 0 0 2 - 2 7 5 3 6 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 2 1 3 5 9 6 7 ]

1. 変更年月日

2 0 0 2 年 4 月 1 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都江戸川区西小岩 5 丁目 1 8 番 6 号

氏 名

株式会社江東微生物研究所

特願 2002-275368

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[502344008]

1. 変更年月日

2002年 9月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

茨城県つくば市手代木1936-9

氏 名

佐藤 宏一